

İSKEMİK AYAĞIN REVASKÜLARİZASYONU İÇİN VENÖZ SİSTEMİN ARTERİYELİZASYONU (DENEYSEL ÇALIŞMA)

ARTERIALIZATION OF VENOUS SYSTEM FOR REVASCULARIZATION OF ISCHEMIC LEG (EXPERIMENTAL STUDY)

*Dr. Özgür DAĞ, *Dr. Hikmet KOÇAK, *Dr. Necip BECİT, **Dr. Mevlüt Sait KELEŞ,
*Dr. Ahmet ÖZYAĞCIOĞLU, *Dr. Ünsal VURAL, *Dr. Münacettin CEVİZ, ***Dr. Suat EREN,
Dr. Erhan VAROL, **Dr. Cemal ÜNDOĞDU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Kalp ve Damar Cerrahisi, **Biyokimya, ***Radyoloji, ****Nükleer Tıp, *****Patoloji Anabilim Dalları, ERZURUM

Adres: Prof. Dr. Hikmet KOÇAK, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aziziye Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı / ERZURUM

Özet

Amaç:

Bir ekstremitesi iskemili koyun modelinde, kademeli arteriovenöz reversal tekniğinin etkinliği bu çalışmada test edildi.

Metot:

Çalışma; 5'erli 3 gruba ayrılan 15 merinos cinsi koyunda 3 farklı operasyon tekniği uygulanarak gerçekleştirildi. 1. gruptaki deneklerin sağ femoral arteriovenöz side to side anastomozdan sonra arter distali hemen, 2. gruptaki deneklerin ise anastomozdan sonra 11. gün arter distali ligatüre edildi. Her iki gruptaki deneklerde ven proksimali anastomozdan sonraki 11. gün ligatüre edildi. 3. gruptaki deneklerin ise anastomoz yapılmadan sol femoral arterleri ligatüre edildi. Her gruptan rastgele seçilen birer hayvanda dijital substract anjiyografi (DSA) ve ^{99m}Tc makro agregated albümin (MAA) sintigrafisi çekildi ve iskemik ekstremitenin addüktör ve semimembranöz adalelerinden alınan biyopsi örneklerinde iskemik hasarın histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı. Ayrıca her hayvanın uyluk çevre farkları, tansiyon arterial (TA), sağ/sol ekstremita TA oranları ve distal ekstremita nekrozunun olup olmadığı preoperatif, postoperatif ilk gün, 10.gün, 20.gün, 30.gün ve 40.günlerde değerlendirildi. Yine her hayvandan preoperatif ve postoperatif 40.gün alınan doku örneklerinde ATP tayini yapıldı. Klinik bulgular, 2. grup lehine iyi idi. En iyi TA, sintigrafik tutulum ve anjiyografik arteriyelizasyon 2. grupta tespit edildi. Histopatolojik değerlendirmede 1. grupta orta derecede, 2. grupta hafif, 3. grupta belirgin iskemik hasar tespit edildi. Biyokimyasal analiz 2. grupta en yüksek ATP değerlerini gösterdi.

Sonuç:

Elde edilen verilere dayanarak; kademeli olarak yapılan staged arteriovenöz reversal tekniğinin diğer cerrahi rekonstrüksiyon tedavileri ile sonuç alınamayan iskemik ekstremiteli vakalarda uygulanabilir bir girişim olabileceği kanaatine vardık.

Anahtar Kelimeler: Arteriovenous reversal, Limb salvage

Summary

Background:

In this study the effectiveness of staged arteriovenous reversal technique in a sheep model with ischemic extremity was tested.

Method:

Merino type sheep were divided into three groups each containing five sheep, and three different surgical techniques were applied. In-group one, distal of artery was ligatured immediately after right femoral arteriovenous anastomosis. In the second group following right femoral arteriovenous anastomosis, on the 11th postoperative day and arteriovenous reversal was made. Proximal of the vein was ligatured in both groups postoperatively on the 11th day. In-group three, only left femoral femoral artery was ligatured at the proximal. One subject randomly chosen from each group underwent digital substract angiography (DSA) and ^{99m}Tc macro aggregated albumin (MAA) syntigraphy. Again these subjects were pathologically evaluated on the biopsy samples taken from adductor and semimembranous muscles of ischemic extremity. Besides, the thigh thickness differences, tension arterial (TA), TA levels of extremities compared with the other extremity and whether necrosis existed in distal extremity were evaluated postoperatively on the day of operation, 10th day, 20th day, 30th day and 40th day. ATP evaluation was assessed in the tissue samples taken on the 40th day preoperatively and postoperatively. Clinical findings were more favorable in group 2. Most favorable arterial pressure, syntigraphic appearance and angiographic arterialization were found in group 2. In histopathologic evaluation, ischemic injury was found to be moderate in group 1, mild in group 2 and severe in group 3. Biochemical analysis showed highest level of ATP in group 2.

Result: In conclusion, gradedly applied staged arteriovenous reversal technique was thought to be applicable on patients with ischemic extremity, which cannot be treated with other surgical reconstruction treatments.

Keywords: Arteriovenous reversal, Limb salvage

Giriş

Akt ekstremita iskemisine maruz kalma sayısı, ekstremitayı vasküler cerrahi ile kurtarmadaki gelişmelere rağmen hızla artmaktadır. Son zamanlarda kronik ekstremita iskemilerinde otojen veya sentetik greft kullanılarak yapılan by-pass operasyonları, endarterektomiler, balon anjioplastiler, stent uygulamaları ve atarektomi gibi teknikler kullanılmaktadır. Bazen de bu hastalarda, nekrotize ekstremitenin amputasyonu hayatı kurtarmak için tek ve son çare olabilmektedir. Bu konuda klinik ve deneysel olarak pedal damar by-pass'ı [1],

destekleyici arteriovenöz fistülle beraber konvansiyonel by-pass [2], omental veya kas flep transferi [3, 4] gibi bir dizi yeni yaklaşım bildirilmektedir. Tunis ve arkadaşlarınınca yapılan Maryland çalışmasında, bypass cerrahisi ve anjioplastideki artışa rağmen, amputasyon oranında hiçbir azalma olmadığı gösterilmiştir [5].

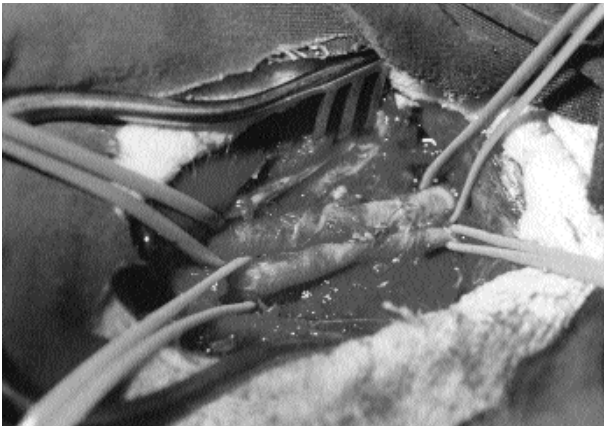
Bu deneysel çalışmada iskemik ekstremitenin revaskülarizasyonunda venöz sistemin arteriyelize edilmesi amaçlanmıştır. Bunun için staged arteriovenöz reversal tekniği kademeli olarak uygulanmış, sonuçları klinik, sintigrafik, anjiyografik, patolojik ve biyokimyasal tetkiklerle gösterilmiştir.

Materyal ve Metod

Bu çalışma 5'erli 3 grup halinde, ortalama ağırlıkları 45 kg olan 15 Merinos cinsi koyun üzerinde yapıldı. Koyunlar IM 5 mg/kg Xylazine ile premedikasyon yapıldıktan 10 dakika sonra, 40 mg/kg IM Ketamin ile uyutuldu. Koyunların sağ ön ekstremitesinden damar yolu açıldı. EKG monitorizasyonu yapılarak kalp atım sayıları operasyon boyunca takip edildi. Sol femoral artere yerleştirilen kateterle arterial monitorizasyon yapıldı. Postoperatif 15 mg/kg/gün dozunda IM Cefazolin Na 7 gün boyunca profilaktik antibiyotik olarak uygulandı. 3 gruba ayrılan deneklere yapılan operasyonlar:

1. Grup: Sağ arka ekstremitelere inguinal ligamentden aşağıya doğru uzanan yaklaşık 10 cm'lik longitudinal bir insizyon yapıldı. Yapılan eksprolasyonla sağ ana femoral arter ve ven bulunarak askıya alındı. 1 mg/kg standart heparin ile heparinizasyon yapıldı. Arter ve ven arasında 6/0 prolene sütür ile 0.5 cm uzunluğunda side-to-side anastomoz yapıldı ve arterin distali 2/0 ipek dikişle bağlandı. Arter distaline yerleştirilen bir kateterle distal arterial basınçları ölçüldü. Ven proksimali 2/0 ipekle dönülerek ipin uçları cilt altında bırakılacak şekilde insizyon kapatıldı. Koyunlar postoperatif 11. gün tekrar uyutulmuş eski insizyon yerinin üzerinden cilt altı açılıp ipek uçları bulundu ve ven proksimali bağlanarak A-V reversal oluşturuldu.

2. Grup: Bu gruptaki deneklere de yine sağ arka ekstremitelere aynı operasyon tekniği ile anastomoz yapıldı. Farklı olarak arter distali ve ven proksimali 2/0 ipekle dönülerek ipin uçları cilt altında bırakılacak şekilde insizyon kapatıldı. Postoperatif 11. gün cilt altı açılıp ipek uçları bulunarak ven proksimali ve arter distali bağlandı. Böylece gerçek bir A-V reversal oluşturuldu (Resim-1).



Resim 1: Operasyonda oluşturulan arteriovenöz anastomozun

3. Grup: Bu grup kontrol grubu olup, operasyonda sol arka ekstremitte kullanıldı. Ana femoral arter eksplore edilerek fistül oluşturulmadan bağlandı.

Bütün gruplardan operasyon öncesi ve postoperatif 40. gün biyokimyasal tetkik için kan alındı. Postoperatif dönemde heparinin ekstrasellüler matriksten endojen bFGF (Bazik Fibroblast Growth Faktor) salınımını artırarak yeni kollateral gelişiminin arttırılmasını sağlaması nedeniyle deneklerimizde heparin kullanılmadı [6].

Operasyon yapılan ekstremitedeki revaskülarizasyonu izlemek ve değerlendirmek amacıyla aşağıdaki parametreler kullanıldı:

1. Klinik değerlendirme (distal ekstremitte nekrozu ve güçsüzlüğü, uyluk çevre farkları (U.Ç.F) ölçümü, distal ekstremitte kan basıncı ölçümleri, diğer ekstremitteye göre kan basıncı oranları)

2. ^{99m}Tc makro agregated albümin (MAA) sintigrafik görüntüleme

3. Dijital substract anjiyografi (DSA) ile değerlendirme

4. İskemik ekstremiteden alınan kas biyopsilerinin histopatolojik değerlendirilmesi

5. Kan ve kas biyopsi örneklerinin biyokimyasal değerlendirilmesi

Her iki arka ekstremiteden koyunların TA'leri ölçmek için Doppler flowmetresi ile pediatrik manşon ve standart tansiyon aleti kullanıldı. Tansiyon aleti uyluk üzerine uygulandı. Doppler ile arterden akım sinyalleri alındıktan sonra tansiyon aletinin basıncı tahmin edilen sistolik basıncın 30 mmHg üzerine kadar hızla şişirildi. Şişirilen tansiyon aletinin basıncı 5 mmHg / sn'lik bir hızla indirildi. Doppler sinyallerinin alındığı basınç sistolik basınç olarak kaydedildi. Arka ekstremitte basınç oranı ise her koyunda iskemik bacağın sistolik basıncı

ile non-iskemik bacağın sistolik basıncının birbirine oranı olarak tespit edildi. Çalışma boyunca preoperatif, postoperatif ilk, 10., 20., 30., 40. günlerde koyunların sistolik tansiyonları ölçülerek hesaplanan alt ekstremitte basınç oranları kaydedildi. Uyluk çevre farkı ve distal ekstremitte nekrozu olup olmaması preoperatif, postoperatif ilk, 10., 20., 30., 40. günlerde değerlendirilerek kaydedildi. Koyunların çalışma öncesinde ekstremiteler arasında önemli çevre ve TA farkının olup olmadığı, herhangi bir sebeple ekstremitelerinde gelişmiş olabilen yara ve güçsüzlüğün gözden kaçırılmamasına dikkat edildi.

İlk operasyondan sonraki 40. gün her 3 gruptan rast gele seçilen bir koyundan anjiyografi ve sintigrafik çekilmesi, kas biyopsilerinin alınması projelendirildi. IM 5 mg/kg Xylazine ve 40 mg/kg IM Ketamin verilerek anestezi sağlandıktan sonra, sol ana karotis arterlerine 18 G kateter yerleştirildi. Çekim esnasında anestezinin idamesini sağlamak için 20 mg/kg/saat IM ketamin yapıldı. Sintigrafik görüntüler için genel amaçlı düşük enerjili paralel delikli kölimatör takılı GE 4000 XC/T stercam gama kamera ve 10 mCi, ^{99m}Tc MAA kullanıldı.

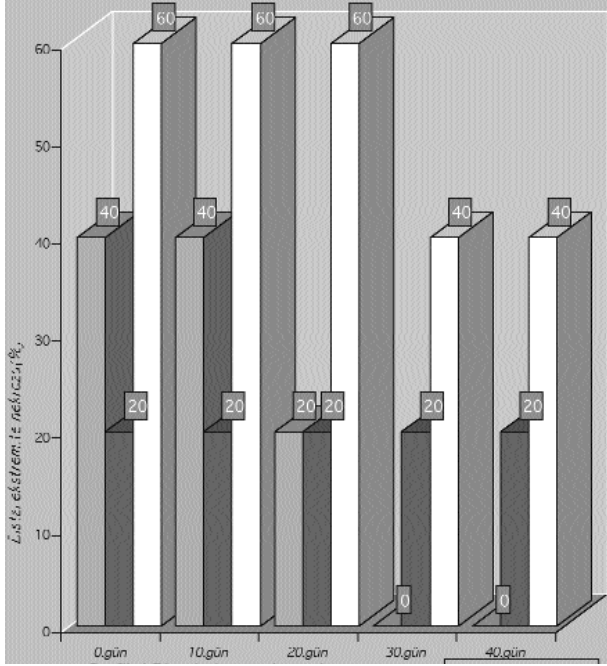
Koyunların her iki bacağına tansiyon aleti manşonu bağlandıktan sonra 300 mmHg basınca kadar şişirilerek, ekstremitelerinin distal kesimlerinde iskemi sağlandı. Kateterden ^{99m}Tc MAA enjeksiyonunu takiben yaklaşık 15-20 saniye beklendi ve tansiyon aletlerinin manşonlarındaki basınçları düşürülerek gama kamera görüntülerinin alınmasına başlandı. Daha sonra koyunlar anjiyografi ünitesine alındı. Kateterden bir enjektör vasıtasıyla total 50 ml kontrast madde verilerek seri DSA görüntüleri elde edildi.

İskemik ekstremitelerden medial uyluğun büyük adale grubu olan addüktör ve semimembranöz adalelerinden kas biyopsi

örnekleri transvers kesi ile sağlandı. Ayrıca ilgili ekstremitelerden biyokimyasal tetkikler için preoperatif ve postoperatif 40. gün kan ve kas numuneleri alındı.

Bulgular

1. Klinik değerlendirme: Tüm hayvanlarda postoperatif 3. güne kadar operasyon yapılan ekstremitelerinde güçsüzlük oldu. 1. gruptaki deneklerin 2, 2. gruptakilerin 1 ve 3. gruptakilerin de 3 tanesinde çeşitli derecelerde distal ekstremitelerinde kıl-larında dökülme ve yüzeysel doku nekrozu gelişti (Grafik-1).



Grafik 1: Distal ekstremitte nekrozü oranları

Bütün hayvanların preoperatif ve postoperatif belirlenen günlerdeki tansiyon arterielleri, uyluk çevre farkları, distal ekstremitte nekrozu ve diğer ekstremitteye göre kan basıncı oranları Tablo-1'de gösterilmiştir. 1. gruptaki deneklerde postoperatif hemen başlayan ani uyluk çevre farkları meydana geldi (3.5 - 5.5 cm) ve devam etti. 2. gruptaki deneklerde 1. gruptaki kadar olmasa da çevre farkı meydana geldi (1.5 - 3.5 cm) ve postoperatif 40. güne kadar giderek azaldı. 3. gruptaki deneklerde 0-1.5 cm çevre farkı oldu. 1. grup ile 2. grup, 1. grup ile 3. grup karşılaştırıldığında postoperatif İlk günden 40. güne kadar U.Ç.F değerleri arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$).

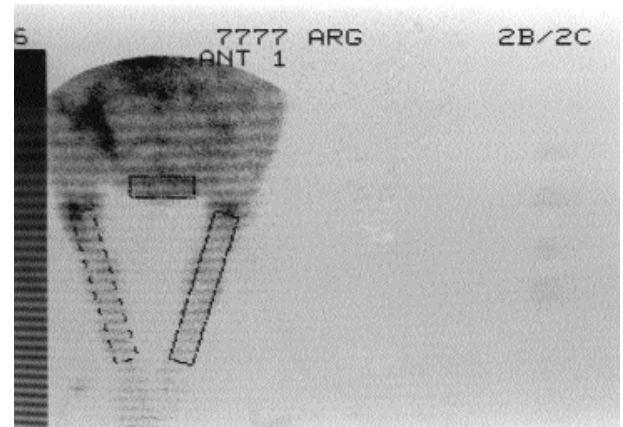
Preoperatif TA bütün gruplarda ortalama 132-146 mmHg idi. 1. gruptaki deneklerde postoperatif ilk gün TA ortalama 30-36 mmHg, postoperatif 40. gün yapılan ölçümlerde ortalama 42-50 mmHg civarında idi. 2. gruptaki deneklerde postoperatif ilk gün TA ortalama 136-142 mmHg idi. Postoperatif 20. gün ortalama 54-62 mmHg ve postoperatif 40. gün de ise ortalama 74-80 mmHg idi. 3. gruptaki deneklerde ise postoperatif ilk gün TA ortalama 30-44 mmHg olup, postoperatif 40. gün ortalama 32 - 42 mmHg idi. 2. grupla diğer gruplar karşılaştırıldığında postoperatif İlk günden 40. güne kadar TA arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.001$). Hayvanların hesaplanan kan basıncı oranları karşılaştırıldığında 2. gruptaki deneklerin diğer gruplardakilere göre postoperatif ilk günden 40. güne kadar anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$).

Gruplar	1. Grup					2. Grup					3. Grup				
	1A	2A	3A	4A	5A	1B	2B	3B	4B	5B	1C	2C	3C	4C	5C
DENEKLER	51	30	40	43	46	38	51	35	48	46	68	45	54	61	57
KİLO	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer
CNS	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer	Mer
NABZü	136	142	146	144	140	142	140	146	132	138	140	128	136	136	140
TA (mmHg)	142	138	130	138	140	140	136	132	136	144	136	132	140	130	144
Preop. Ç.F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Preop. DEN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İlk.gün Ç.F	4.5	3.5	5.5	4.5	4.5	2.5	1.5	2.5	3.0	3.5	1.0	1.5	0	0.5	0.5
DEN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10.gün Ç.F	4.4	3.8	5.2	4.4	4.6	2.0	1.5	2.0	3.0	3.0	1.0	1.0	0	0.5	1.0
DEN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20.gün Ç.F	4.2	3.8	5.0	4.6	4.2	1.0	1.0	1.5	2.0	1.5	1.5	0.5	0	1.0	1.5
DEN	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-
30.gün Ç.F	4.0	3.8	4.8	4.6	4.2	1.0	1.0	1.0	1.5	1.5	1.0	1.0	0	1.0	0.5
DEN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
40.gün Ç.F	4.0	4.0	4.6	4.4	4.0	0.5	1.0	0.5	1.5	1.0	1.0	1.0	0	0.5	0.5
DEN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İlk.gün TA	30	32	36	32	30	142	140	136	138	140	38	40	30	48	44
RL oran	0.21	0.23	0.27	0.23	0.21	1.01	1.02	1.03	1.01	0.97	0.27	0.30	0.21	0.36	0.3
10.gün TA	32	30	34	34	32	138	142	130	130	132	36	42	30	42	40
RL oran	0.22	0.21	0.26	0.24	0.22	0.98	1.04	0.98	0.95	0.91	0.26	0.31	0.21	0.32	0.27
20.gün TA	40	40	40	42	44	54	58	60	54	62	40	44	36	44	40
RL oran	0.28	0.28	0.30	0.30	0.31	0.38	0.42	0.45	0.39	0.43	0.29	0.33	0.25	0.33	0.27
30.gün TA	40	42	42	30	44	64	66	68	60	66	48	46	40	44	46
RL oran	0.28	0.30	0.32	0.21	0.31	0.45	0.48	0.51	0.44	0.45	0.35	0.34	0.28	0.33	0.31
40.gün TA	48	46	48	42	50	76	74	80	74	74	40	42	32	40	38
RL oran	0.33	0.33	0.36	0.30	0.35	0.54	0.54	0.60	0.54	0.51	0.29	0.31	0.22	0.30	0.26
Preop. ATP miktarı	0.326	0.246	0.204	0.198	0.302	0.321	0.472	0.512	0.102	0.288	0.302	0.404	0.382	0.449	0.392
Postop. 40.gün ATP miktarı	0.284	0.148	0.184	0.102	0.282	0.342	0.582	0.584	0.284	0.376	0.094	0.011	0.096	0.122	0.102

Tablo 1: Gruplardaki hayvanların elde edilen verileri

D.E.N: Distal Ekstremitte Nekrozu, Ç.F: Çevre Farkı, R/L: Sağ/Sol (cm), Mer: Merinos, ATP: mg ATP/gr

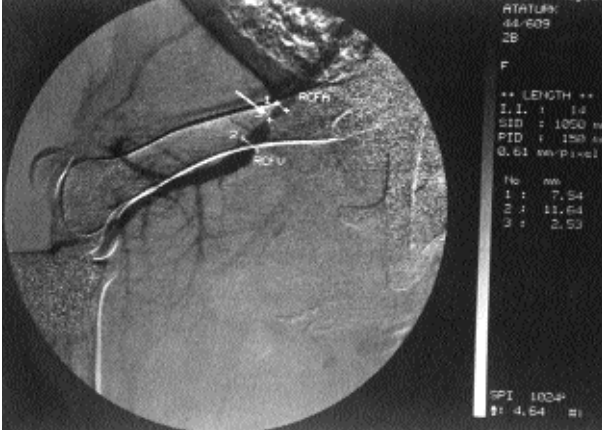
2. 99mTc makro agregated albümin (MAA) sintigrafik görüntüleme ile değerlendirme: Elde edilen sintigrafik görüntüler kantitatif olarak değerlendirildi. Koyunların sağ bacak ve sol bacak sayısal değerleri ayrı ayrı zemin aktivite sayısal değerlerine oranlanarak, bacak/zemin aktivite şeklinde ifade edilen tutulum oranları hesaplandı. En yüksek tutulum oranı 2. gruptaki koyunda idi (Resim-2).



Resim 2: 2. gruptaki bir koyunun postoperatif 40. günü çekilen 99mTc MAA perfüzyon sintigrafisi

3. Dijital substract anjiyografi ile değerlendirme: Yapılan seri DSA çekimlerden elde edilen görüntüler değerlendirildi. 1. gruptaki hayvanın çekilen arteriogramında, arter ve venin anastomoz bölgesine uyan bölgede anastomoz distalinde normalde izlenmesi gereken arter ve vene ait vasküler dolun izlenmedi. Ekstremitte distali retrograd olarak profunda sisteminden doluyordu. 2. gruptaki hayvanın çekilen arteriogramında, arter ve venin anastomoz bölgesine uyan kısmında arterden vene direkt geçiş mevcuttu ve venöz

sistemin arteriyelize olduğu görülmüyordu. Arter çapı anastomoz proksimalinde 7.54 mm, ven çapı anastomoz distalinde 11.64 mm idi. Anastomoz bölgesinin lümen çapı 12.53 mm idi (Resim-3).



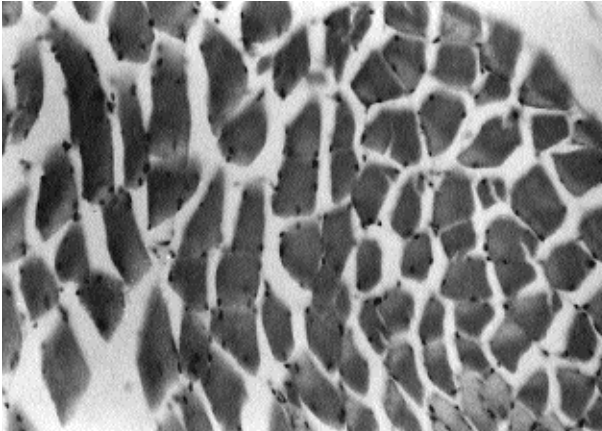
Resim 3: 2. gruptaki bir koyunun postoperatif 40. günü çekilen DSA görüntüsü

3. gruptaki hayvanın çekilen arteriogramında arterin ligatüre edildiği bölge görüldü. Distal arterin ise profunda sisteminden retrograd olarak dolduğu gözlemlendi.

Bu bulgular eşliğinde arter distalinin postoperatif 11. gün bağlandığı 2. grupta venöz sistemin arteriyelize olduğu görüldü. Arter distali hemen bağlanan 1. grupta venöz sistem görüntülenemediği, 3. grupta ise distal arterial yapının profunda sisteminden retrograd olarak dolduğu görüldü.

4. İskemik ekstremiteden alınan kas biyopsi örneklerinin histopatolojik değerlendirilmesi: Postoperatif 40. gün koyunların ilgili ekstremitesinin addüktör ve semimembranöz adalelerinden alınan kas biyopsi örnekleri incelendi. 1. Grupta nükleuslarda piknoz, sitoplazmada eozinofilik koyulaşma özellikleriyle orta iskemik hasar, 2. Grupta bazı kas liflerinde küçülme ve koyulaşma, sitoplazmalarında eozinofili artışı ile karakterize hafif iskemik hasar ve 3. Grupta kas liflerinde belirgin iskemik hasar histopatolojik incelemelerde tespit edildi (Resim 4).

5. Kan ve kas biyopsi örneklerinin biokimyasal



Resim 4: 2. gruptaki bir koyunun postoperatif 40. günü alınan kas biyopsi örneklerinin histopatolojik çalışması

değerlendirilmesi: Deneklerden alınan kas biyopsi örnekleri ATP ölçümü yapılmaya kadar - 80 Co 'de donduruldu. Her bir örnek 3 ml % 6 N perklorik asitle homojenize edildi ve homojenat 4000x g'de 10' santrifüje edildi. Bunun 2 ml'si 5 N potasyum hidroklorid ile pH 4' den 6' ya nötralize edildi.

Nötralize edilen solüsyon indikatör olarak kullanıldı. ATP ölçümü temel olarak Doering'in prosedürü ile uyumlu idi. Elde edilen ATP ölçümü değerleri (Tablo 1)'de gösterilmiştir. Postoperatif ölçülen ATP değerleri arasında 1. grupta 2. grup arasındaki fark çok anlamlı ($p < 0.0024$), 2. grupta 3. grup arasındaki fark anlamlı idi ($p < 0.0001$).

Aynı deneklerden preoperatif ve postoperatif 40. gün Prealbumin (PAB), Transferrin (TRF), Haptoglobulin (HPT), Ceruloplazmin (CER) ve Seroreaktif protein (CRP) gibi doku hasarını gösteren akut faz proteinleri için alınan kan örnekleri, Beckman Array 360 Protein nefelometresinde çalışıldı. Bir denek dışındaki bütün deneklerde bu parametreler cihazın analitik sahasının dışında olduğundan değerlendirilmeye alınmadı.

İstatistikî analiz: Bu çalışmada Statistica paket programı kullanılarak Varyant analizi ile istatistikî analizler yapılmıştır. Varyant analizi ile fark bulunduğu farkın kaynağını göstermeye yönelik LSD testi uygulanmıştır (Tablo 2).

Gruplar ve Parametreler	1.-2.grupların karşılaştırılması (P)	1.-3.grupların karşılaştırılması (P)	2.-3.grupların karşılaştırılması (P)
İlk gün U.Ç.F	0.0000*	0.0000*	0.0000*
10.gün U.Ç.F	0.0000*	0.0000*	0.0000*
20.gün U.Ç.F	0.0000*	0.0000*	0.0330*
30.gün U.Ç.F	0.0000*	0.0000*	0.1244
40.gün U.Ç.F	0.0000*	0.0000*	0.3536
İlk gün TA	0.0000*	0.0016*	0.0000*
10.gün TA	0.0000*	0.0248*	0.0000*
20.gün TA	0.0000*	0.8699	0.0000*
30.gün TA	0.0000*	0.0366*	0.0000*
40.gün TA	0.0000*	0.0010*	0.0000*
İlk gün TA Oranı	0.0000*	0.0092*	0.0000*
10.gün TA Oranı	0.0000*	0.0457*	0.0000*
20.gün TA Oranı	0.0000*	1.0000	0.0000*
30.gün TA Oranı	0.0000*	0.0832	0.0000*
40.gün TA Oranı	0.0000*	0.0092*	0.0000*
Postop. ATP Miktarı	0.0024*	0.0847	0.0001*

Tablo 2: Gruplar arasındaki istatistikî analiz verileri

P> 0.05 anlamsız P< 0.05 anlamlı P< 0.01 çok anlamlı

Tartışma

Tıkayıcı arter hastalıkları onarıcı cerrahi açıdan büyük önem taşır. Ancak cerrahi açıdan yeterli tedavi sağlanamayan direkt damar cerrahisi sınırları dışında kalan distal arterial sistemin diffüz obliterasyonuna bağlı tıkayıcı arter hastalıkları, güncel vasküler rekonstrüktif prosedürleriyle etkili bir şekilde tedavi edilememekte ve ekstremitte amputasyonuna maruz kalmaktadırlar. Vasküler rekonstrüksiyon yapılamadığı ve amputasyonun tek çözüm olduğu durumlarda staged arteriovenöz reversal tekniklerinin etkinliği hala üzerinde çalışılan bir konudur.

Derin hipotermik total sirkuluar arrest uygulanan hastalarda, bu esnada beyin retrograd olarak vena kava süperiordan konulan kanül yoluyla perfüze edilmekte ve bu şekilde beyin korunmaktadır [7]. Ayrıca myokard korunmasında retrograd koroner sinüs kardioplejisi sıkça kullanılmaktadır [8]. Bu bilgiler, iskemik bacağımda retrograd olarak beslenebileceği düşüncesini desteklemektedir.

1896'da Francois-Frank köpeklerde bir femoral AVF oluşturmuş ve femoral ven dilatasyonunu belirlemiştir [9]. Daha direkt bir yaklaşımla Carrel ve Guthrie AVR'nin ilk prensibini oluşturan bir seri köpek deneyi gerçekleştirdiler [10]. Bu tür

A R

deneyleri genellikle distal femoral arter ligasyonu ile birlikte yapıldı ve ven kapak yetmezliğine yol açıp sonuçta distal dokuların perfüzyonu gösterildi. İlk klinik denemeler İspanyol bir cerrah olan San Martín Y Satrustegui tarafından 1902'de 3 keçi üzerinde gerçekleştirmiştir [11]. 1919 yılında Roussiel AVF veya AVR oluşturarak 63 olgu içeren bir çalışma yapmıştır [12]. 1960'larda Root ve Cruz tarafından popliteal bir AVF nin femoro-popliteal greftin açıklığını artırdığını tespit edildi. Root deneylerinde açıkça retrograd ven akımını gösterdi [13]. Bu operasyonun geç etkileri bacak ödemi ve doku fibrozuydu [13]. 1961'de Hierton bacak uzunluğu farkını düzeltmeye çalışırken, arterle veni end-to-side anastomozunu ve ven dal ligasyonunu geciktirmeyi tecrübe ile gösterdiler [14]. Amir Jahed 1966'da ven ligasyonunu 3 hafta geciktirip lomber sempatektomi ekleyerek ödem ve fibrozis sorununu çözdü. Retrograd akımın kapakları bozmaya yeterli olduğunu gösterdi [15]. Bunun aksine Schenk juguler-karotis sistemine karşı femoral sistemdeki AVF' deki akımdaki farklılığın femoral sistemde daha fazla kapak olmasına bağlı olduğunu gösterdiler [16]. May, arter rekonstrüksiyonu için kullanılan insitu ven greftlerinin döndürülmesi gerektiğini, zira kapaklarının fonksiyonel obstrüksiyon oluşturup sonradan greft yetmezliği yapacağını gösterdiler [17].

Cohen, Matolo ve Wolfman, popliteal arter ligasyonuna rağmen popliteal bir AVF'nin rutin olarak bacağı kurtardığı hindi deneyleri yaptılar [18]. İskemik ekstremitede AVF kullanılmasının iki mantığı vardı. İlki bir AVF fistül çevresinde kollateral oluşumu için güçlü bir uyarıcı olması, ikincisi ise fistülün distal ven kolundaki akımı artırması idi. Johansen Bernstein iskemik bacağı korumak için bir femoral AVR'nin etkilerini gösterdi. AVR oluşturmadan önce AVF proksimalinde venin ligasyonunu 6 gün erteleyerek köpek arka ayaklarındaki ödemi azalttı. Deneylerinde AVR oluşumundan sonraki 1.hafta, 1.ay ve 4.aydaki açıklık oranlarını sırasıyla; %100, %84 ve %63 olduğunu gösterdi [19]. Graham ve Symes popliteal seviyede AVR oluşumunun fizyolojik sonuçlarını incelemeye bir köpeğin iskemik arka ayağını kullandılar. Çalışmalarında revaskülarizasyonun mekanizmasının primer olarak venöz sistemdeki akımın döndürülmesinden çok arterio-venöz komünikasyonların oluşması ve bununda yapılan fistül seviyesinin başarı için kriter olduğunu belirttiler. Proksimal yerleşimin aşırı şantlanmaya, ödem formasyonunun artmasına ve çok sayıda açık bulunan kapaklardan dolayı distal akım azalmasına sebep olduğunu gösterdiler. Distal yerleşimin ise teknik olarak zor olup, venöz akım şiddetinin ödem yol açabileceğini ancak popliteal seviyenin minimum ödem ve iyi revaskülarizasyonla ideal olduğunu belirttiler. 1984'de femoral arter ile tibial veni greftle by-pass yaparak, klinik olarak ilk defa ciddi iskemik pregangrenöz bir bacağın başarılı revaskülarizasyonunu rapor ettiler [20].

Daha sonraları Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua 1981 ile 1985 yılları arasında arka ekstremitelerinde ciddi iskemileri olan köpeklerde staged arteriovenöz reversal'ı başarılı olarak uyguladılar [21]. Çalışmalarında iskemik doku hücrelerini beslemek için ven kapaklarındaki bariyerlerin üstesinden gelmesi gerektiğini belirttiler. Staged AVR yapılmazsa yüksek arteriyel kan basıncı ven kapaklarındaki rezistansı kıramaz ve şiddetli ödem ve nekroz olabilir. İlk kademe AVF oluşturulduktan sonra femoral arterdeki kan akışı belirgin olarak artar. Root [13] deneylerinde bunun 80-120 ml/dk'dan 250-600 ml/dk' ya arttığını belirtirken, Sun Jian-Min ve Zhang

Pei-Hua [21] çalışmalarında 30-47 ml/dk' dan 210-314 ml/dk' ya arttığını, AVF etrafında bir çok kollateral oluştuğunu ve AVF'in proksimal ve distal uçları kademeli olarak genişlediğini belirtmişlerdir. Arterial kanın devamlı akımı ve AVF'in venöz uçlarının dilatasyonu ile ven kapakları bozulur ve atrofiye olur. Böylece kapaklar iskemik ekstremitenin revaskülarizasyonu için bariyer oluşturmaz. Bizim çalışmamızda da venlerin dilate olduğu ve kapakçıklarında yetersizlik geliştiğini tespit ettik. Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua 1984 ile 1986 yılları arasında bu staged AVR'i klinik olarak insanlar üzerinde uyguladılar [22]. 1990 yılında Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua alt ekstremitenin derin ve yüzeysel venler ve kapaklardan oluşan venöz sistemini, 50 yetişkin kadavrada anatomik ve histolojik olarak incelediler [23]. Derin ve yüzeysel venlerde genellikle 2 küspitli büyük kapakçıklar olup, dallarının giriş ağzında monoküspit şekilde küçük kapakçıklar bulunur. Ana iliak vende hiç kapak yoktur. Diğer kapakçık içeren venler şöyledir: eksternal iliak %42, ana femoral %51, derin femoral %88, yüzeysel femoral %100, popliteal % 93, tibio-peroneal %26 ve alt bacadaki tüm derin venler %100. Derin venöz yoldaki kapaklar safen vendekinden daha güçlüdür. Derin vendeki kapaklar 180-420 mmHg, safen vendekiler ise 100-260 mmHg'lık retrograd bir basınca direnebilirler. Dolayısıyla arter ile ven arasında ya da arter ile yüzeysel bir ven arasında yapılan tek kademeli AVR'in ciddi iskemili ekstremitayı revaskülarize edebilmesi imkansızdır. Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua çalışmalarında arterial oklüzyonun seviyesine göre 3 farklı bölgede kademeli AVR önermişlerdir. Süperfisyal femoral arter obliterasyonu olan hastalarda, kademeli AVR ana femoral arter ile süperfisyal femoral venin 1/3 orta kısmına yapılmalıdır. Bu venöz segmentte genelde kapak olmadığından yada dalların giriş ağzında zayıf bir monoküspit kapak bulunduğundan, bu venin en güçlü kapağından kaçınılır. Arter kanı derin venöz sistemin distal kapaklarında yetmezlik geliştirmeden, bu segmentin dalları yoluyla iskemik dokulara girebilir. İliak, femoral ve popliteal arterler açık olduğunda, AVR popliteal arterin distal kısmı ile tibio-peroneal venöz sistem arasında yapılır. Operasyondan hemen sonra arter kanı, distal kapaklarda yetmezlik olmadan önce, baldır kaslarındaki venöz pleksusu perfüze eder. Eğer yaygın arterial oklüzyon popliteal arter distalinde ve safen ven 3 mm'den az olmayan çapa sahipse, distal popliteal arter ile medial malleol yanındaki safen venin distal kısmı arasında AVR oluşturulur. Arter kanı, ilk olarak alt bacadaki kominikan venler yoluyla distal bacağı perfüze edecektir. Operasyondan kısa bir süre sonra ayaktaki yüzeysel venlerin zayıf kapaklarında yetmezlik gelişecektir. Staged AVR ile pulsatil arterial kanla reversal'ın distalindeki kapaklar yetersiz hale gelmiş, venöz dal kademeli olarak dilate olmuş ve kapaklar atrofiye hale gelmişlerdir. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda ven proksimali hemen bağlandı ve kapakçıkların yetersiz hale gelmesi için geçen süre daha da kısaltıldı. Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua venin orijinal çapının 1/3 kadar daraltarak distal vendeki basıncın en maksimum olacağı ve ayrıca iskemik ekstremitenin revaskülarizasyonu kardiyak fonksiyonlarda istenmeyen yan etkiler olmaksızın sağlanabileceğini belirttiler [22].

Bu çalışmada 3 gruba ayırdığımız koyunlar üzerinde kademeli AVR tekniğini inceledik. Sun Jian-Min ve Zhang Pei-Hua'nın yaptığı çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Bizim çalışmamızda farklı olarak AVR sadece femoral düzeyde oluşturuldu. 1.grupta AVF oluşturulduktan sonra arter distali hemen bağlandı. Ven proksimali ise postoperatif 11.gün bağlandı. Bu gruptaki hayvanlarda dikkati çeker şekilde ani uyuk çevre

farkları meydana geldi ve bazılarında distal ekstremitte nekroz oluştu. 2.grupta ise AVF oluşturulduktan sonra arter distali ve ven proksimali postoperatif 11.gün bağlandı. Bu gruptaki hayvanlarda da uyluk çevre farkı oluştu, ama bu 1.gruba göre çok daha azdı ve nekroz görülmüdü. Diğer çalışmalardan farklı olarak ven proksimali aşamalı olarak daraltılmadı. Bu çalışmamız klinik, anjiyografik, sintigrafik, patolojik ve biokimyasal değerlendirmelerle de destekledik. Venler yoluyla retrograt kan akımını sağlamak için ven kapaklarının meydana getirdiği bariyerlerin üstesinden gelmesi gerekmektedir. Bu işlem kademeli yapılmazsa yüksek arterial kan basıncı ven kapaklarındaki rezistansı kıramaz ve şiddetli ödem ve nekroz olabilir. Bu nedenle bizim vakalarımızda nekroz 1. ve 3. grupta görüldü. İlk kademede AVF oluşturulduktan sonra femoral arterdeki kan akışı belirgin olarak artmaktadır. Eğer arter distali ve ven proksimali hemen bağlanmazsa arterial kanın devamlı akımı ve AVF'in venöz uçlarının dilatasyonu ile venöz kapakçıklar yetersizleşir ve atrofiye olur. Böylece kapaklar iskemik ekstremitenin revaskülarizasyonu için bariyer oluşturmaz. Süperfisyal femoral arter obliterasyonu mevcutsa kademeli AVR ana femoral arter ile süperfisyal femoral venin 1/3 orta kısmına yapılmalıdır. Bu venöz segmentte genelde kapak olmadığından yada dalların giriş ağzında zayıf bir kapak bulunduğundan dolayı, bu venin en güçlü kapağından kaçınılmış olur. Arter kanı derinvenöz sistemin distal kapaklarında yetmezlik geliştirmeden, bu bölgenin dalları yoluyla iskemik dokulara girebilir.

Ayrıca çalışmamıza, diğer çalışmalardan farklı olarak preoperatif ve postoperatif 40. gün ilgili ekstremitelerden alınan doku biopsi örneklerinde ATP tayini yapılmıştır. ATP sentezi mitokondride oksidatif fosforilizasyon ile sağlanmaktadır. Bundan dolayı, kasta ATP glikoneogenezisden sonra kreatin fosfokinaz ve glikolizis ile sentezlenir. Hipoksiden sonra ATP tükenmeye devam eder ve ATP sentezi tamamen azalır. ATP seviyesi belirli bir seviyeye düştüğü zaman, aktin ve miyozin filamentleri irreversible olarak birleşir. Böylece hücre ölümü olur [24]. Ekstremitedeki iskemiyi göstermede anlamlı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Alınan doku örneklerinden yapılan ATP tayinininde ATP miktarı 1. ve 3. grupta 2. gruba göre belirgin olarak az tespit edilmiştir.

İskemik ayağı kurtarmak için venöz sistemin arterilizasyonunu staged arteriovenous reversal tekniğiyle gerçekleştirdiğimiz eksperimental çalışmamızda, 2. grupta, 1. grup ve kontrol grubu olan 3. gruba göre iskemik ayağın revaskülarizasyonunun daha iyi olduğunu klinik ve biokimyasal değerlendirmelerle tespit ettik. Örnek deneklere yapılan anjiyografik, sintigrafik ve patolojik incelemeler bu bulgularımızı destekledi.

Arterin distalini postoperatif 11. gün bağladığımız 2. grupta venöz sistemdeki kapakların uzun süre daha düşük arter basıncına maruz kaldıkları için atrofiye olduğunu ve böylece venöz sistemin arteriyelize olduğunu gözlemledik. Arterin distalini aynı seansta bağladığımız 1. grupta ise ani yüksek venöz basıncın, venöz sistemdeki kapakları yetersizliğe uğrutup atrofiye olamadan kanın stazına bağlı tromboz oluşması sebebiyle venin arteriyelize olmadığını, sadece arter distalini bağladığımız 3. grupta ise arter distalinin tıkalı olduğunu, fakat ayağın daha proksimalden çıkan profunda sisteminden beslendiğini belirledik.

Alt ekstremitelerinde diffuz arterial lezyonları olan hastalar için, günümüzde mevcut tedavi yöntemleri bazen yetersiz kalmaktadır. Diğer cerrahi rekonstrüksiyon tedavileri ile sonuç alınamayan bu gibi vakalarda staged arteriovenous revascularization

teknığının uygulanabilir olabileceği, bu konuda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar olmasına rağmen, çalışmaların sürdürülmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Veith FJ, Gupta SK, Ascor E: Small artery bypass to the tibial and peritoneal arteries for limb salvage. In Haimovici H, ed. *Vascular surgery: Principles and techniques*, ed 3. Norwalk, Conn: Appleton & Lange. 1989; 506-16.
2. Paty PSK, Shan DM, Saifi J et al: Remote distal arteriovenous fistula to improve infrapopliteal bypass patency. *J Vas. Surg.* 1990; 11: 171- 8.
3. Goldsmith HS: Salvage of end stage ischemic extremities by intact omentum. *Surgery.* 1980; 88: 732- 6.
4. Pevce WC, Hendricks DL, Rosenthal MS et al: Revascularization of an ischemic limb by use of a muscle pedicle flap: a rabbit model. *J Vasc Surg.* 1991; 13: 385-90.
5. Tunis SR, Bass EB, Steinberg EP: The use of angioplasty, bypass surgery and amputation in the management of peripheral vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 556-62.
6. Li-Qun Pu, Allan D, Kevin J et al: Enhanced revascularization of the ischemic limb by angiogenic therapy. *Circulation.* 1993; 88: 208-15.
7. Svensson LG: Deep hypothermia with circulatory arrest and retrograde brain perfusion. *Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta.* Crawford ES. WB Saunders company Philadelphia 1997; 219-22.
8. Svensson LG: Myocardial protection. *Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta.* Crawford ES. WB Saunders company Philadelphia 1997; 223- 5.
9. Francois-Franck M: Note a propos de la communication de M. Raymond Petit, sur la suture arterio-veineuse. *Compt Rend Hebd Soc Biol:* 1896; 48:150- 6.
10. Carrel A, Guthrie C: The reversal of the circulation in a limb. *Ann Surg:* 1906; 43: 203-9.
11. San Martin Y Satrustegui A: Anastomosis arterio-venosa. *Jurado Med Farm.* 1902; 12: 1641- 6.
12. Roussiel M: L'anastomose arterio-veineuse dans le traitement des gangrenes par obliteration arterielle. *J Chir.* 1919; 16: 257-63.
13. Root H, Cruz A: Effects of an arteriovenous fistula on the devascularized limb. *JAMA.* 1965; 191: 645: 109-13.
14. Hierton T: Arteriovenous fistula for discrepancy in length of lower extremities. *Acta orthop. Scandinavia.* 1961; 31: 25- 9.
15. Amir-Jahed AK: Revascularization of lower extremities by reversal of blood flow with and without lumbar sympathectomy. *Surgery.* 1969; 59: 243- 9.
16. Schenk WG, Martin JW, Leslie MD, et al: The regional hemodynamics of chronic experimental arteriovenous fistulas. *Surg Gynecol Obstet.* 1960; 110: 44-52.
17. May AG, DeWeese JA, Rob CG: Arterialized insitu saphenous vein. *Arch Surg.* 1965; 91: 743- 8.
18. Matolo NM, Cohen SE, Wolman EF: Use of arteriovenous fistula for treatment of the severely ischemic extremity: Experimental evaluation. *Ann Surg.* 1976; 184: 622- 5.
19. Johansen KH, Bernstein EF: Revascularization of the ischemic canine hindlimb by arteriovenous reversal. *Ann Surg.* 1979; 190: 243-53.
20. Symes JF, Graham AM, Stein L et al: Salvage of a severely ischemic limb by arteriovenous revascularization: a case report. *Can J Surg.* 1984; 27: 274- 7.

21. Sun JM, Zhang PH: Revascularization of ischemic canine hindlimb through staged arteriovenous reversal on small artery and vein. *Chin Med J.* 1985; 98: 889-94.
22. Sun JM, Zhang PH: Revascularization of severely ischemic limbs by staged arteriovenous reversal. *Vasc Surg.* 1990; 24: 235-49.
23. Sun JM, Zhang PH: Anatomic and histological studies on the valves of the venous system in lower extremities. *Vasc Surg.* 1990; 24: 85-90.
24. Knight B: The pathophysiology of death: In Knight B (eds.) *Forensic Pathology*, Oxford University Press, New York. 1991; 54- 8.